

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1940-1941. — N° 32

**Purpuras hémorragiques
par intolérance à
l'Allyl-Isopropyl-Acétyle-Carbamide
(Sédormid)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 31 Mars 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ANDRÉ BÉGULE

INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

Né à Paris, le 22 Mars 1913

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

—
1941

PURPURAS HEMORRAGIQUES
PAR INTOLÉRANCE
A L'ALLYL-ISOPROPYL-ACÉTYL-CARBAMIDE
(Sédormid)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1940-1941. — N° 32

**Purpuras hémorragiques
par intolérance à
l'Allyl-Isopropyl-Acétyle-Carbamide
(Sédormid)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 31 Mars 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ANDRÉ BÉGULE

INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

Né à Paris, le 22 Mars 1913

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. Patissier

—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL
Clinique ophtalmologique	LERICHE (en mission)
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique médicale infantile	FAVRE
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	MOURIQUAND
Clinique urologique	COTTE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	X...
Chimie biologique et médicale	CHALIER (J.)
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	X...
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN
Anatomie pathologique	CORDIER
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie ...	J. F. MARTIN
Médecine légale	SANTY
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un Cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.)
CHAMBON	CROIZAT	LEVRAT	MARTIN (P.-E.)
REVOL	DELORE	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	MORIN	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSSEL	PIGEAUD	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

Examinateurs de la Thèse

M. CHALIER, *Président.*

MM. RHENTER, P. RAVAUULT, LEVRAT, *Assesseurs.*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIER

Nous avons eu le bonheur de faire dans son service un semestre d'interne provisoire. Il fut notre juge au concours de l'internat. Nous sommes heureux de compter parmi ses élèves et nous l'assurons de toute notre gratitude pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER

Nous ne sommes pas prêt d'oublier le semestre que nous avons passé auprès de lui, dans l'atmosphère si familiale et si attachante de la Maternité de l'Hôtel-Dieu. Nous lui garderons une grande reconnaissance pour tous les enseignements moraux et intellectuels qu'il nous y a prodigués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVRAT

Nous n'avons jamais eu le bonheur de suivre son service et nous regrettons vivement de n'avoir pu profiter directement de son enseignement. Il a cependant bien voulu nous accepter dans sa conférence de médocat. C'est lui qui nous a procuré le sujet et les matériaux de cette thèse. Nous l'en remercions bien vivement ainsi que de l'intérêt bienveillant qu'il nous a toujours montré.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUPERT-RAVAULT

Nous n'avons pu faire dans son service qu'un trop court séjour. Nous espérons néanmoins pouvoir un jour à nouveau suivre son enseignement si clinique, si instructif et si familial. Il a bien voulu nous confier une de ses observations personnelles pour ce travail, nous l'en remercions vivement, ainsi que de la confiance qu'il nous a toujours manifestée.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOUTTES
MONSIEUR LE DOCTEUR ALAMARTINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉPINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUBIER

Internat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIER

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POLLOSSON
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOURT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER
MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUPERT-RAVAULT
MONSIEUR LE DOCTEUR LANGERON

CHAPITRE PREMIER

Etude pharmacologique de l'Allyl-Isopropyl-Acétyle-Carbamide Effets thérapeutiques

L'allyl-isopropyl-acétyle-carbamide (sédormid) est un produit cristallin, blanchâtre, dont le poids moléculaire est de 184. Il est inodore, à peine soluble dans l'eau, donc non injectable, et soluble dans l'alcool chaud. Il est très actif, et se détruit rapidement dans l'organisme. On le prescrit à la dose de 2 à 3 comprimés, de 0,25 par jour.

Parmi les hypnotiques couramment employés, le groupe le plus intéressant, au point de vue thérapeutique, par son efficacité constante, est sans contredit, le groupe des uréides.

L'allyl-isopropyl-acétyle-carbamide fait partie des uréides, à chaîne ouverte, ayant l'urée comme noyau commun de constitution. On l'obtient par l'action de l'acide, allyl-isopropyl acétique, sur le radical aminé de l'urée avec élimination d'une molécule d'eau.

L'étude clinique a prouvé que c'est un hypnotique doux et sédatif, à la dose moyenne de 5 à 65 centigrammes.

Ses propriétés somnifères et toxiques ont été étudiées chez plusieurs espèces animales.

Chez le lapin, 0,25 du produit donne un sommeil de courte durée, 0,40 un sommeil plus prolongé, de 8 h., 1 gramme donne un sommeil profond de 9 heures, enfin 1 gr. 25 réalise la dose toxique, pour le petit animal.

Chez le Chien et les grands carnassiers, la sensibilité au produit est plus grande. Avec 5 centigrammes par kilo de poids, on obtient un sommeil doux ; avec 15 à 25 centigrammes, le sommeil dure 4 à 5 heures, et est plus profond. A 40 centigrammes, la dose est mortelle.

La dose hypnotique est toujours éloignée d'au moins 8 fois la dose toxique. On n'observe, à la dose hypnotique, aucun trouble sérieux, ni fièvre, ni troubles cardiaques, ni troubles respiratoires, ni vomissements, ni troubles intestinaux, ni troubles urinaires. L'élimination du produit est rapide, sa destruction est presque complète, et l'on ne retrouve que des proportions infinitésimales dans l'organisme.

CHAPITRE II •

Les perturbations sanguines au cours des divers traitements chimiothérapiques

La chimiothérapie a pris au cours de ces dernières années un développement considérable, réalisant parfois une véritable révolution dans le traitement de certaines maladies. C'est Erlich qui formula, au début du XX^e siècle, les lois de cette science nouvelle. Il montra qu'en modifiant la structure chimique de certains corps, on leur laissait leur pouvoir microbicide au maximum en masquant, tant que faire se peut, leur pouvoir toxique sur l'organisme. Malheureusement, dans bien des cas, si les substances ainsi préparées répondaient à la première condition, elles ne laissaient pas d'être dangereuses pour l'organisme, et la littérature médicale est remplie des relations d'accidents observés au cours des divers traitements chimiothérapiques, qu'ils soient dus à l'intoxication ou à l'intolérance du sujet.

Le tissu sanguin est particulièrement sensible à l'action chimiothérapique, et bien souvent fait les frais de tels accidents, réalisant tous les syndromes de destruction sanguine qu'il soit possible d'observer, aussi bien dans leurs variétés que dans leur intensité, allant de la forme bénigne, spontanément curable par l'arrêt de la thérapeutique, à la forme mortelle, qu'aucune médication antagoniste ne peut réduire.

Pour fixer la place qu'occupent les accidents provoqués par le sédormid, dans la gamme de ces syndromes, tant au point vue qualitatif que quantitatif, nous allons rappeler assez succinctement les accidents provoqués, dans l'ordre hématologique, par d'autres substances chimiothérapiques.

Les plus fréquemment employées sont les sels d'or, les arsenicaux et les sulfamides dont le plus récemment sorti des laboratoires et le plus actif est le dagénan.

A. — LES SELS D'OR

Les sels d'or ont été introduits dans la thérapeutique de la tuberculose en 1928, par Holger Molgaard. Rapidement, on s'aperçut que leur administration n'était pas sans danger et que leur manipulation demandait de sérieuses précautions. Les accidents sanguins signalés de très bonne heure à titre d'exception, semblent être rapportés, depuis quelque temps, en nombre de plus en plus grand, et de tous les côtés. Pour nous faire une idée de ces accidents de la chrysothérapie, nous avons

consulté 10 publications à leur sujet. Deux ont trait aux accidents hémorragiques, 4 à des accidents d'agranulocytoses, 2 à des aleucies hémorragiques, 1 à un syndrome mixte d'anémie grave hémorragique, avec neutropénie, 1 à un cas de leucémie à cellules indifférenciées.

1°) Les accidents hémorragiques sont rares, et P. Emile Weil et Bousser, dans la Revue, *Le Sang*, de 1932, sous le titre « Les états hémorragiques post-auriques », n'en citent qu'une trentaine d'observations, auxquelles ils ajoutent 4 cas personnels. Ces auteurs les classent en 4 catégories :

Hémorragies isolées ;

Purpuras simples ou avec hémorragies légères ;

Purpuras aigus hémorragiques ;

Formes associées (avec anémie aplastique, aleucie-ictère).

Ni la nature du produit, ni les doses employées, ne paraissent avoir une influence quelconque, sur l'apparition du désordre. Par contre, le rôle du terrain, (hémogénie avérée ou frustrée, insuffisance hépatique ; le fait que ces accidents s'observent surtout chez les femmes) et de l'anaphylaxie, (accidents à la reprise du traitement) semblent être d'importance primordiale.

A propos d'une observation de purpura hémorragique mortel au cours de la chrysothérapie, présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, Moulinier, Chanial et Agnès, passant en revue la littérature s'y référant, en arrivent aux mêmes conclusions, insistant

cependant davantage sur la gravité des accidents (30 à 40 % de mortalité).

2°) L'agranulocytose, par contre, est de beaucoup l'accident le plus grave du traitement par les sels d'or. On en avait sans doute exagéré le caractère de gravité, il n'en reste pas moins qu'environ 50 % sont mortelles. même en rangeant dans les 50 % des guérisons, les formes frustes ou à peine ébauchées. Elles se présentent sous le masque de formes cliniques très nombreuses, et peuvent s'associer à des aleucies hémorragiques, et des formes intermédiaires.

Dans la thèse de Jean Braillon « Les agranulocytoses de l'aurothérapie », (Paris 1935), les mêmes notions de faible dose déclanchant les accidents, et l'importance du terrain sont mises en vedette.

Milian à propos d'une communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 22 avril 1932, par MM. Jacquelin et Allanic, sur « un nouveau cas d'agranulocytose auriqué » pense qu'un tel accident pourrait être déclanché par un réveil infectieux produit par la substance, et fait intervenir dans sa genèse le biotropisme.

Enfin on a observé, dans les intoxications par les sels d'or, d'autres syndromes sanguins moins caractérisés et plus complexes, tels que « aleucies hémorragiques-anémies graves avec neutropémie, et syndromes hémorragiques », et même à la séance du 6 mars 1934, de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, M. Coste a présenté une observation de leucémie à cellules indifférenciées, et à évolution suraigue.

B. — LES ARSÉNOBENZOLS

Les arsénobenzols dont la pratique est si courante dans la thérapeutique de la syphilis, peuvent déclancher eux aussi, entre autres accidents d'ailleurs beaucoup plus fréquents, des accidents hématologiques qu'on peut classer en :

Purpuras simples ;

Purpuras hémorragiques avec hémorragies profuses mortelles (Nicolas, et Gaté) ;

Anémies aplastiques ;

Agranulocytoses ;

Ces syndromes s'entremêlent bien souvent, pour donner des variantes, où prédomine un symptôme (anémie, hémorragie, agranulocytose).

Quel est l'élément toxique du médicament ? Noyau benzol dont les propriétés destructives des globules blancs et des plaquettes, sont prouvées (P. Emile Weil et Lamy) ou arsenic, puisque des syndromes agranulocytaires et aleuciques, déclanchés par le stovarsol, ont été décrits, il est vrai, exceptionnellement (P. Emile Weil, Ménétrier et Polak-Benhamou, Temin et Sofrani). On ne saurait le dire, la différence de valence de l'arsenic dans les deux médications, ne pouvant donner la clé du problème. Les deux éléments, benzol et arsenic, entrent sans doute en jeu.

C. — LES SULFAMIDES

Enfin, les derniers nés de la chimiothérapie, *les sulfamides*, dont on a cru au début, qu'ils ne présentaient aucune toxicité, sont également responsables de syndromes hématologiques plus ou moins graves. Ils sont trop récents pour qu'on sache exactement, le nombre, l'importance et la variété, des accidents sanguins qu'ils peuvent provoquer, mais déjà d'assez nombreuses communications ont relaté des anémies hémolytiques, et surtout des agranulocytoses même mortelles, telle cette observation de Tzank, Arnous, et Paillas, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de Mars 1939, où la mort est survenue chez un malade atteint de congestion pulmonaire, à qui on avait administré du para-amino-benzène - sulfamidopyridiné (dagénan) à une dose n'ayant pas dépassé 3 grammes par jour, pendant 4 jours.

Ces accidents sanguins ne sont d'ailleurs pas réservés aux agents chimiques que nous venons d'énumérer et dont tout le monde sait la toxicité relative. La littérature médicale est remplie de relations d'accidents hémorragiques survenus au cours de l'administration de médicaments extrêmement simples et courants que l'on estime souvent, comme d'ailleurs le sédormid, comme totalement inoffensifs.

C'est ainsi que le bismuth, quelles que soient les variétés de préparations sous lesquelles on l'utilise, et surtout quand on s'adresse à ses formes injectables, a été l'objet de nombreuses études qui le montrent responsable de nombreux cas d'agranulocytose. Comme le démontrent les observations de Girard et Vérain, de Prévost et Simonin, de Gougerot et Desmont, W. Wyatt a même observé un cas de purpura hémorragique, d'origine bismuthique.

Le pyramidon, également médicament totalement inoffensif, a pu donner naissance à différents accidents sanguins comme le rapporte le *Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris*, d'Octobre 1929.

La quinine, l'antipyrine, le gardénal, ont été également rendus responsables de certains désordres sanguins.

On pourrait multiplier les exemples à l'infini. Il semble que tout médicament chimique peut créer ces divers syndromes. Leur apparition est imprévisible et est liée, tout en restant en général un cas d'exception, à un état d'intolérance particulière et inexplicquée du sujet.

Que faut-il conclure de cette rapide enquête sur les syndromes sanguins observés au cours de la chimiothérapie ?

D'une façon générale, on peut dire :

1° Qu'ils ont une action nettement et souvent intensément agressive sur le tissu sanguin. Ils attaquent le plus souvent les Polynucléaires et les éléments de la série blanche (agranulocytose-aleucie), puis les plaquet-

tes (purpura), enfin les globules rouges. Mais cette action n'est pas toujours spécifique et élective, de sorte qu'il est rare que l'on se trouve en présence d'un syndrome bien déterminé.

2° Que cette action n'est pas le fait le plus souvent d'une intoxication due à une dose exagérée du produit, mais plutôt d'une intolérance particulière, naturelle (hémogénie fruste, insuffisance hépatique) ou acquise (anaphylaxie). Le rôle du terrain apparaît donc primordial.

Nous allons maintenant, à l'aide de trois observations, montrer que le sédormid, comme les corps chimiques précédents, peut donner naissance à des accidents sanguins.

CHAPITRE III

Observations

Nous rapporterons *in extenso* l'observation de Pagniez, Plichet et Fauvet, publiée dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, et qui a servi de base et de guide à notre étude. Nous publierons ensuite les deux observations inédites qui font l'objet de notre travail, nous réservant à la lumière des faits et des données résultant de l'étude de ces trois observations, de tirer les conclusions qui s'imposent devant les perturbations sanguines constatées après l'ingestion d'allyl-isopropyl-acétyl carbamide.

OBSERVATION I

**PURPURA THROMBOPENIQUE
CONSECUTIF A L'INJECTION
D'ALLYL-ISOPROPYL-ACÉTYL-CARBAMIDE**

(Observation publiée par MM. PAGNIEZ, PLICHET et FAUVET
à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
en Novembre 1938).

Il a été fait de nombreuses publications sur les accidents d'agranulocytose occasionnés par l'ingestion de pyramidon et on connaît bien aujourd'hui les phénomènes hémorragiques provoqués par certains produits d'usage accessoirement médicamenteux comme le benzol. Les accidents consécutifs à l'utilisation de médicaments hypnotiques sont beaucoup moins fréquents. Parmi ceux-ci, une place a été faite dans ces dernières années aux phénomènes purpuriques provoqués par l'ingestion d'allyl-isopropyl-acétyl carbamide ou sédormid. Ces faits sont encore complètement ignorés de la plupart des médecins, et leur connaissance n'est pas inutile aux praticiens. En effet, ils doivent être à même, le cas échéant, de mettre une étiquette étiologique exacte sur des accidents qui risquent de demeurer inexpliqués, ou éventualité plus fâcheuse, d'être attribués à une cause erronée.

Il y a quelques mois, nous avons eu l'occasion d'observer un de ces accidents absolument typique.

Mme D..., 38 ans, d'origine arménienne, entre à l'Hôpital Saint-Antoine, le 28 mars 1938: Depuis deux jours,

elle présente des hémorragies gingivales diffuses, peu abondantes, mais persistantes.

A l'examen, on constate le saignement des gencives en plusieurs points. Sur la muqueuse des joues et du voile du palais, existent des éléments purpuriques dont le volume varie d'une tête d'épingle à une lentille. Il existe une petite hémorragie conjonctivale à droite ; des éléments purpuriques assez nombreux sont disséminés sur la face, et surtout sur les membres. Des ecchymoses apparaissent au point d'injection où, à la suite de traumatismes minimes, un signe du lacet se montre très positif avec nombreuses taches presque confluentes.

Les urines sont rouges, hématuriques.

Le reste de l'examen est négatif, poumons et cœur normaux, foie normal, rate non palpable.

L'examen du sang donne :

Temps de saignement	26 minutes
Temps de coagulation	7 minutes 30
Rétraction faible	30 minutes
Globules rouges	4.675.000
Globules blancs	7.400
Polynucléaires neutrophiles ..	81,5 %
Grands mononucléaires	3 %
Moyens mononucléaires	10,5 %
Lymphocytes	3,5 %
Monocytes	1,5 %
Hémoglobine,	90 %

Le chiffre des plaquettes sanguines est très abaissé au-dessous de 16.000.

Il s'agit donc de purpura thrombopénique apparu sans fièvre et sans arthralgies. Dans les antécédents, on

retrouve des épistaxis fréquentes, des règles un peu prolongées, mais deux accouchements ont été normaux, sans hémorragies importantes, et il ne semble pas qu'il y ait des troubles de la crase sanguine.

Pensant à la possibilité d'un purpura toxique, on reprend l'interrogatoire et on apprend que : la veille des hémorragies, la malade avait absorbé pour la première fois, un demi comprimé de sédormid ; une cuti-réaction de sédormid et une intradermo-réaction restent négatives.

On donne de l'acide ascorbique à la malade. Les hémorragies gingivales cessent ; les taches purpuriques s'estompent et disparaissent.

Quatre jours après, un examen de sang montre :

Signe du lacet	discret
Temps de saignement	4 minutes
Temps de coagulation	6 minutes
Rétraction du caillot	21 minutes
Globules rouges	4.650.000
Globules blancs	6.600
Polynucléaires neutrophiles ...	62 %
Eosinophiles	4,5 %
Grands mononucléaires	5 %
Moyens mononucléaires	22 %
Lymphocytes	5 %
Monocytes	1,5 %

Le chiffre des plaquettes est remonté à 150.000.

Quelques jours plus tard, il sera à 328.000

Le 2 avril à 8 heures du matin, on fait absorber à la malade, un comprimé de sedormid, une heure après, apparaissent les hémorragies gingivales, puis quelques

rare éléments purpuriques. Le signe du lacet est redevenu positif. Le suintement hémorragique au niveau des gencives, persiste toute la journée et ne s'arrête qu'à la fin de l'après-midi. L'examen du sang montre :

Temps de saignement	plusieurs heures
Temps de coagulation	9 minutes
Rétraction du caillot faible	30 minutes
Globules rouges	4.705.000
Globules blancs	8.200
Polynucléaires neutrophiles ...	79,5 %
Eosinophiles	1 %
Grands mononucléaires	2 %
Moyens mononucléaires	9,5 %
Lymphocytes	7 %
Monocytes	1 %

Le chiffre des plaquettes est retombé à 46.000.

Le lendemain 3 avril, il existe encore quelques taches purpuriques. Le signe du lacet est beaucoup moins net, les plaquettes sont encore très rares. Le 4 avril, on peut parler de guérison clinique. L'examen du sang montre :

Temps de saignement	4 minutes.
Temps de coagulation	9 minutes 30
Rétraction du caillot	30 minutes
Globules rouges	4.710.000
Globules blancs	6.200
Polynucléaires neutrophiles ...	75,5 %
Eosinophiles	3 %
Basophiles	0,5 %
Grands mononucléaires	2,5 %

Moyens mononucléaires	12,5 %
Lymphocytes	4 %
Monocytes	2 %

Le chiffre des plaquettes est de 188.000. Le lendemain, il est de 260.000.

En résumé, il s'agit d'un purpura toxique, survenu chez une femme, 24 heures après l'absorption d'un demi comprimé de sedormid, et chez laquelle les mêmes phénomènes sont observés à la suite d'une nouvelle absorption de ce médicament. Ce purpura, outre ces signes cliniques, s'est signalé au point de vue hématologique par une chute importante du nombre des plaquettes sanguines. Cette diminution des plaquettes, accompagnée d'une prolongation du temps de saignement, fut le seul signe constaté dans les différents examens de sang pratiqués chez notre malade. En effet, la recherche du temps de coagulation, du nombre des globules rouges et des globules blancs, fournit des chiffres sensiblement normaux. Contrairement à ce que l'on trouve généralement, dans les purpuras toxiques, et en particulier dans les purpuras consécutifs soit à un traitement par l'arsénobenzol, soit à l'absorption de benzol, où l'agression sur les éléments figurés du sang est plus généralisée, le sédormid semble avoir une action destructrice élective sur les plaquettes sanguines. Ce purpura essentiellement thrombopénique est un exemple remarquable du rôle que peuvent jouer les plaquettes dans la genèse de cette maladie. La rapidité avec laquelle il est survenu chez notre malade, quelques heures seulement après l'absorption du produit toxique, sa disparition complète en quelques jours, parallèle au retour des plaquettes à un chiffre normal, semblent écarter l'hypothèse d'une endothélite concomitante, facteur essentiel de purpura pour

certain auteurs. On ne peut parler ici d'intoxication ou de sensibilisation particulière, car c'est après la prise d'un seul demi comprimé de sédormid que le purpura apparut, et les intradermo et cutiréactions restèrent négatives. Ceci étant, il faut dans notre cas, invoquer un certain degré d'allergie vis-à-vis de la drogue, ou un terrain spécial. Le sédormid en effet, est un corps peu toxique ; donné à plusieurs reprises dans notre service, il n'a provoqué aucune chute des plaquettes, et encore moins de signes de purpura. D'autre part, ce médicament est d'un usage courant, et les purpuras consécutifs à son absorption sont loin d'être fréquents.

OBSERVATION II

**PURPURA HEMORRAGIQUE
PAR INTOLÉRANCE AU SÉDORMID**

(Inédite, D^r LEVRAT).

Le 5 mars 1940, entré à l'Hôpital Edouard Herriot, dans le service du Docteur Levrat, une femme de 65 ans, Mme Marie-Louise D..., envoyée par le Docteur Sauzay pour syndrome hémorragique.

Il n'y avait rien à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux.

Parmi les antécédents personnels, on ne relève rien d'important. Cependant, il y a deux mois, la malade a présenté au moment des selles, des coliques assez violentes calmées par un lavement. Les selles étaient alors décolorées, légèrement, et la malade ne remarqua qu'une fois seulement une « glaire sanguinolente ». En outre, on notait au niveau des articulations, des réactions rhumatismales légères et fugaces. Il y a huit jours, la malade constate sur les bras, les jambes et le tronc, la présence de petites taches rouges, foncées. En même temps elle observe sur la langue, des taches identiques, qui saignent de temps en temps, au point d'avoir son oreiller taché le matin, par le sang qui s'écoule de sa bouche. La langue est douloureuse, et les lèvres sont marbrées de placards hémorragiques.

D'autre part, il existe sur les membres, des plaques bleuâtres, qui semblent dues à des hémorragies plus profondes.

A l'examen : On est en présence d'une malade de 65 ans, dont l'état général est très satisfaisant ; la température est à 37°9.

Au cœur, les bruits sont bien frappés ; ni souffle, ni galop ; la tension artérielle est à 15/8. On note qu'après la prise de la tension, sur le bras serré, apparaissent de toutes petites granulations hémorragiques, très nettes, mais très disséminées. Le pouls est à 75.

L'examen de l'abdomen montre un foie débordant le rebord costal. On ne sent pas la rate. L'examen pulmonaire et nerveux est négatif. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

Le 6 mars 1940, le Docteur Levrat note les points suivants :

« On note seulement chez cette malade, sans passé
« pathologique net, une certaine tendance à l'anémie ;
« elle se faisait souvent des ecchymoses mais sans ten-
« dances hémorragiques marquées. Il y a un mois, elle
« a présenté de petits troubles intestinaux pour lesquels,
« ayant des insomnies, elle a pris entre autres médica-
« ments, et pour la première fois de sa vie, du sédormid
« (un total de 20 comprimés en deux semaines environ,
« les derniers, il y a huit jours).

« Il y a dix jours, la malade a commencé à présenter
« un tableau de purpura hémorragique, sans fièvre.
« Actuellement, on constate des ecchymoses dont une,
« particulièrement étendue, occupe la plus grande par-
« tie du flanc et de l'hémithorax gauche, des pétéchies
« sur tout le corps, avec des hémorragies gingivo-buc-
« cales, la langue présente, en particulier, de petites
« ulcérations saignotantes. Le reste de l'examen viscéral
« est négatif ; il s'agit incontestablement d'un purpura
« hémorragique, toxique, dû à l'intolérance au sédor-
« mid ».

Le 5 Mars, on pratique les examens suivants :

Signe du lacet très positif avec pétéchies très nombreuses, d'apparition rapide.

Temps de saignement	12 minutes
Temps de coagulation	4 minutes
Caillot irretractile	
Globules rouges	4.247.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutrophiles ...	71 %
Eosinophiles	2 %
Myélocytes	2 %
Lymphocytes	21 %
Valeur globulaire	0,63

Le 13 Mars 1940, on note que sous l'influence d'un traitement symptomatique par le chlorure de calcium et le sérum gélatiné, les hémorragies ont complètement disparu. Actuellement, aucune ecchymose nouvelle n'est apparue ; on constate que les ecchymoses anciennes sont en voie de disparition.

Le 16 Mars, le temps de saignement est de 4 min. 30 ; le temps de coagulation de 4 minutes ; la rétractilité du caillot est normale. La malade quitte le service le 18 mars, entièrement guérie.

Il s'agissait certainement d'un purpura avec des signes cliniques très importants. L'examen du sang montre les tests habituels du purpura, malheureusement la numération des plaquettes n'a pas pu être pratiquée.

OBSERVATION III

**PURPURA HEMORRAGIQUE
PAR ABSORPTION DE SÉDORMID**

(*Inédite.* D^r PAUPERT-RAVAULT).

Il s'agit d'une femme de 39 ans, Mme X... Vue le 16 Août 1939, à son cabinet, par M. le D^r Paupert-Ravault, qui a bien voulu nous confier cette observation.

Dans les antécédents de la malade, on constate un diabète ancien, découvert il y a une douzaine d'années, et d'importance modérée. La glycosurie n'a jamais dépassé 18 gr. par litre. Toutefois, en 1938, s'est produit un anthrax qui aurait entraîné passagèrement de l'acétonurie. Actuellement, la malade suit son régime, et ses urines ne présentent ni sucre ni albumine.

La malade a eu, il y a cinq mois, une cystite, accompagnée d'une légère hématurie. Elle n'a jamais présenté aucun autre accident hémorragique. Avant la ménopause qui est survenue à 46 ans, les règles étaient assez abondantes, mais n'ont jamais pris l'allure d'une hémorragie vraie.

La malade était sujette d'autre part, à l'insomnie. Elle prenait depuis quelques mois un comprimé de gardénal de 5 centigrammes de temps en temps. Il lui était arrivé aussi d'absorber du sédormid, mais de façon très espacée ; un comprimé toutes les semaines ou tous les cinq jours. Jamais elle n'en avait été incommodée. Les 13, 14 et 15 août, donc pendant trois jours consécutifs, elle absorbe chaque soir un comprimé de sédormid. Le 15

août dans la journée apparaissent des taches purpuriques, disséminées, en même temps que des hémorragies gingivales et buccales. Il s'agit d'innombrables pétéchies, répandues sur les membres inférieurs, sur le thorax et les épaules ; quelques unes même sur la face. Il s'y mêle un certain nombre d'ecchymoses vraies, de teinte bleutée. La muqueuse buccale est le siège d'hémorragies multiples sous forme de gingivorragies importantes, et de petits hématomes, les uns plans, les autres surélevés, disséminés sur la voûte du palais, les joues et même le larynx.

Il n'y a pas eu d'épistaxis ni d'autres hémorragies ; pas d'anémie appréciable, pas de fièvre.

A l'examen : Le foie et la rate ne sont pas perçus ; pas d'adénopathies ; les urines sont claires, il n'y a pas d'albumine ; l'examen cardiaque est négatif, la tension artérielle est de 15/8. L'examen du sang montre .

Temps de saignement	4 minutes 30
Temps de coagulation	9 minutes 20
Globules rouges	4.520.000
Globules blancs	11.000
Polynucléaires neutrophiles ...	74 %
Eosinophiles	1 %
Lymphocytes	9 %
Grands mononucléaires	8 %
Myélocytes	3 %
Formes de transition	5 %
Valeur globulaire	0,95

La numération des plaquettes sanguines montre 190.000 de ces éléments, par millimètre cube. On note en outre, de l'anisocytose, et de la dyschromatophilie

On fait le diagnostic de purpura hémorragique d'origine toxique, en rapport avec l'ingestion de sédormid. On cesse immédiatement le médicament, les jours suivants les hémorragies gingivo-buccales se tarissent : les taches purpuriques s'effacent progressivement, la maladie guérit complètement, et depuis lors, aucun nouvel accident ne s'est plus reproduit.

Ces trois observations ne représentent pas absolument des cas d'exception, et nos recherches bibliographiques nous ont permis d'en retrouver d'analogues dans la littérature.

En France, il semble bien que l'observation de Pagniez, Plichet et Fauvet, soit la première en date. Mais après eux, Langle en a publié un cas tout à fait analogue à la séance du 26 décembre 1938 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Plus tard, en février 1939, à la Société Française de Dermatologie, Gilbert Doukan en a rapporté un autre cas dans lequel il avait observé les mêmes caractères cliniques et hématologiques que les auteurs précédents. Il insistait aussi sur l'importance de la diminution du chiffre des plaquettes et son observation semblait démontrer l'existence d'une sensibilisation particulière au médicament. En effet, il s'agissait d'un malade, qui avait eu l'habitude de prendre de grosses doses de sédormid sans être incommodé et qui ne vit apparaître le purpura qu'à la reprise de ce médicament, après un an d'interruption.

Mais si la bibliographie française semble se limiter à ces quelques cas, les auteurs étrangers ont attiré l'attention depuis plus longtemps sur ces phénomènes, et en ont publié de nombreux cas.

Deux auteurs américains en particulier, Falconer et Schumacher, de San Francisco, ont publié une statistique qui porte sur quarante et un cas recueillis dans les différentes littératures étrangères. Il s'agit en général

de malades ayant absorbé des doses plus élevées de sédormid que celles que nous rapportons dans nos observations. Néanmoins les manifestations purpuriques furent identiques. Les auteurs insistent sur la destruction élective des plaquettes sanguines, dont le nombre par millimètre cube tombe en général au-dessous de 80.000 pour s'abaisser même jusqu'à 2.000 dans une de leurs observations. Aucune autre modification hématologique importante n'a été notée par eux. Malgré l'abaissement considérable du nombre des plaquettes, ils n'ont observé aucun cas mortel. La guérison survint dans tous les cas, entre trois à dix jours après la suppression du médicament, et ne semble pas avoir été accélérée ni influencée par les divers essais thérapeutiques : roentgenthérapie à petites doses, calcium, vitamines C, transfusions.

Les auteurs américains mettent ces purpuras hémorragiques sur le compte d'une sensibilisation de l'organisme par les doses répétées du médicament, mais insistent sur le fait que la quantité de sédormid nécessaire pour obtenir cette sensibilisation est extrêmement variable selon les malades, et peut parfois atteindre des chiffres assez élevés. Par contre, chez un malade ayant déjà présenté de tels accidents, il suffit d'une dose infime de sédormid pour les reproduire expérimentalement.

CHAPITRE IV

Analyse des observations

Nous venons de vous rapporter trois cas de purpura hémorragique toxique dû à l'ingestion d'allyl-isopropyl-acétyl carbamid. L'usage de ce médicament est suffisamment courant pour que de tels accidents méritent d'être connus malgré leur rareté.

Les trois observations que nous rapportons constituent trois cas de purpura hémorragique typique, en raison :

1°) De leurs caractères cliniques :

Taches purpuriques et pétéchie, disséminées sur le corps ;

Hémorragies des muqueuses et plus spécialement de la muqueuse buccale ;

Hématomes provoqués par les traumatismes légers.

2°) De leurs caractères hématologiques :

Signes du lacet positif ;

Temps de saignement prolongé (plusieurs heures — 12 minutes — 4 minutes 30.) ;

Irrétractilité et rétractilité faible du caillot ;

Enfin, diminution du nombre des plaquettes sanguines : au-dessous de 16.000 dans l'observation I, au-dessous de 190.000 dans l'observation III.

On ne peut mettre en doute, d'autre part, la responsabilité du sédormid, dans l'apparition de ces purpuras.

Pagniez, Plichet et Fauvet, en fournissent dans leur observation, une preuve pour ainsi dire expérimentale, en même temps qu'extrêmement démonstrative. Alors que tout était redevenu à peu près normal chez leur malade (signe du lacet seulement discret après avoir été très positif — 328.000 plaquettes sanguines — temps de saignement de 4 minutes — caillot rétractile en 21 minutes). Ils lui font absorber un comprimé de sédormid : 3 heures après, le syndrome purpurique est déclenché (hémorragies gingivales — pétéchies — signe du lacet positif — plaquettes à 46.000 — temps de saignement de plusieurs heures). L'accident ne dure d'ailleurs que 24 heures, cesse donc le 2^e jour, pour disparaître le 3^e, aussi bien dans ses symptômes hémorragiques que dans ses symptômes tissulaires et humoraux.

Nous avons vu, en étudiant les propriétés pharmacologiques du sédormid, qu'il pouvait être employé chez l'homme, à la dose de deux à trois comprimés par jour, et que l'expérimentation chez l'animal a prouvé que la dose toxique est au moins huit fois supérieure à la dose hypnotique.

Dans l'observation I, un demi-comprimé suffit à l'apparition du purpura. Dans les observations II et III, que nous reproduisons, les doses employées ont été égale-

ment faibles. Trois comprimés au total dans l'observation III, une vingtaine dans l'observation II, sans jamais dépasser un comprimé par jour. On ne saurait donc parler d'intoxication, d'ailleurs le sédormid est un produit d'utilisation relativement courante, absorbé à des doses bien supérieures et bien plus étendues dans le temps, par des malades qui n'ont jamais présenté aucun trouble.

Il ne semble pas s'agir non plus d'une sensibilisation au médicament ingéré, du moins dans l'observation I, puisque l'intradermo et la cuti-réaction au sédormid se sont avérées négatives chez le malade. Dans l'observation III, un comprimé absorbé antérieurement n'avait produit aucun trouble, ce qui n'aurait pas eu lieu si la malade avait été sensibilisée au médicament. L'accident, au contraire, présente toutes les marques de l'intolérance, pour laquelle il faut dépasser un certain seuil en quantité à partir duquel le syndrome se produit, même en restant largement dans les doses infratoxiques.

Il s'agit d'ailleurs vraisemblablement d'une intolérance spécifique à un médicament donné (le sédormid). Mais il n'est pas du tout démontré que nos malades auraient présenté les mêmes accidents si on les avait soumis à d'autres agents chimiothérapiques.

Tzanck donne de l'intolérance cette définition : « Ensemble de manifestations, pouvant être différentes suivant les sujets pour une même substance, et inversement, pouvant être identiques chez un même sujet pour des substances différentes ».

Cette notion d'intolérance est bien une modalité caractéristique des accidents sanguins de la chimiothérapie. Dans la revue rapide que nous en avons faite au début

de ce travail, nous avons vu que les auteurs, à propos de leurs observations, insistent tous sur cette notion d'intolérance ; de petites doses suffisant à déclancher les accidents, qu'il s'agisse des sels d'or, des arsénobenzol, du stovarsol ou des sulfamides.

Le mécanisme de la genèse du purpura semble avoir sa source dans deux facteurs : diminution du nombre ou de la qualité des plaquettes, et fragilité capillaire résultant d'une endothélite ; chacun des deux facteurs pouvant prendre, selon les auteurs, une importance primordiale sur l'autre, mais les deux restant nécessaires.

Si ces malades font des purpuras c'est qu'ils ont, pour des raisons qui restent méconnues, soit des plaquettes sanguines insuffisantes, en quantité (thrombopénie) ou en qualité (thrombasthénie), soit un certain degré de fragilité endothéliale. C'est une question de terrain, de « sol hématique » que la recherche des antécédents peut révéler sous une forme souvent très fruste (épistaxis fréquentes et règles un peu prolongées dans l'observation I — hématuries dans l'observation III — tendance à l'anémie et aux ecchymoses suivant les dires de la malade de l'observation II).

Nous avons vu également, pour les autres substances chimiothérapiques, qu'elles produisaient souvent leurs accidents chez des malades dans les antécédents desquelles on retrouvait de tels signes de fragilité hématique. Cependant, il ne faudrait pas vouloir forcer les faits, et le purpura peut très bien apparaître chez des malades sans aucun antécédent de ce côté. Ce qui ne veut pas dire que la tare n'existe pas, mais seulement qu'elle n'a pas eu l'occasion de se manifester.

Si l'on compare les modalités d'action du sédornid sur le tissu sanguin on constate somme toute que l'agression sur les éléments du sang est élective pour les plaquettes, l'anémie est légère (4.600.000, observation I — 4.200.000, observation II — 4.500.000, observation III). Le nombre des globules blancs est à peine modifié (6.200 — 6.000 — 11.000). Quant à la formule leucocytaire, plus sujette à variation, on ne saurait dire qu'elle soit pathologique.

Ce qui semble essentiel, c'est que le nombre des plaquettes est diminué ; intensément dans l'observation I puisque le chiffre n'en atteint pas 16.000. Plus discrètement dans l'observation III (190.000). La numération n'a malheureusement pas pu être faite dans l'observation II.

Cette diminution est le seul symptôme tissulaire de ces purpuras et les auteurs parisiens y voient la preuve du rôle primordial des plaquettes sanguines dans la genèse de la maladie.

Existe-t-il un parallélisme entre l'importance de la thrombopénie et celle de l'allongement du temps de saignement ? La chose se peut bien. A un abaissement à 16.000 correspond un temps de 28 minutes, alors que le temps de saignement est de 4 minutes 30, pour un abaissement à 190.000 plaquettes.

Gluzmann (de Berne) a décrit sous le nom de «Thrombasthénie héréditaire familiale », une forme de purpura chronique dans lequel le nombre des plaquettes sanguines et le temps de saignement ne sont pas modifiés et où ne persiste que l'irrtractilité du caillot, la maladie étant provoquée par une altération qualitative des plaquettes comme l'indique d'ailleurs son nom.

L'atteinte du tissu sanguin par le sédormid semble donc porter surtout sur les plaquettes. Ce n'est pas ce que l'on constate pour les autres substances chimiothérapiques, lesquelles se révèlent nocives, le plus souvent pour les éléments de la série blanche, déterminant des syndromes d'agranulocytose, d'aleucie, et de leucémie aiguë, dont on n'a signalé aucun cas avec le sédormid et dont on sait la gravité. Le purpura peut être intriqué avec ces syndromes, mais il ne domine pas la scène clinique et quand il existe c'est que les plaquettes ont été également touchées. On a alors un syndrome d'atteinte généralisée du tissu sanguin. Les sels d'or cependant, ainsi que les arsénobenzols peuvent être responsables de purpuras à peu près purs. P. E. Weil et Bousser signalent leur rareté : une quarantaine d'observations en tout, ce qui est peu en comparaison de leur emploi, vulgarisé à l'extrême. En opposition avec leur rareté, la gravité des purpuras auriques est particulièrement redoutable puisque la mortalité atteint la proportion de 30 à 40 %. Ce n'est pas le cas des purpura par sédormid, qui s'avèrent particulièrement bénins puisque le simple arrêt du médicament suffit à faire disparaître très rapidement les accidents. Enfin, il est bien évident que ces accidents sont très rares, la littérature n'en possède qu'une quarantaine d'observations, et pourtant le sédormid est couramment employé en thérapeutique. La connaissance de ces accidents d'exception ne doit cependant pas faire redouter l'emploi de ce médicament.

CONCLUSIONS

I. — Nous rapportons dans cet ouvrage, trois observations dont deux inédites de purpura hémorragique, apparu après absorption d'allyl-isopropyl-acétyl carbamid (sédormid).

II. — Il s'agit de purpura hémorragique vrai avec :

- a) les signes cliniques habituels : pétéchies, ecchymoses cutanées et muqueuses, hémorragies surtout gingivo-buccales ;
- b) les signes hématologiques : diminution considérable des plaquettes, augmentation du temps de saignement, peu de modification du temps de coagulation.

Irrétractibilité du caillot.

Signe du lacet positif.

III. — Dans aucune de nos observations, les doses absorbées ne permettent de croire à une toxicité du médicament, mais à une intolérance de l'organisme

IV. — Les désordres sanguins que nous rapportons se rapprochent de ceux décrits, à propos de la thérapeutique par les sels d'or, les arsénobenzols et les sulfamides ; mais alors que ces substances peuvent atteindre tous les éléments sanguins et créer de multiples syndromes, le sédormid ne semble atteindre que les plaquettes, et ne donne que des syndromes purpuriques purs.

V. — Il n'y a aucun parallélisme entre la gravité des accidents sanguins dus au sédormid et ceux provoqués par les autres substances chimiothérapiques. Autant qu'on puisse en juger par le nombre restreint de nos observations, la simple suppression du médicament fait régresser très rapidement ces accidents.

Vu et approuvé,

Le Doyen :

LÉPINE.

Vu,

Le Président de la Thèse :

CHALIER

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 25 Février 1941.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

La plus grande partie de la bibliographie étrangère se trouve rapportée dans la publication de :

- 1° E. H. FALCONER et I. C. SCHUMACHER. *Archives of Internal Medicine*, 1940, T. I, p. 122.

Nos recherches personnelles nous ont permis d'y ajouter les publications de :

- 2° G. DOUKAN. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, février 1939, p. 158.

- 3° PAGNIEZ, PLICHET, FAUVET. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, novembre 1938.

- 4° LANGLE. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, Décembre 1938, p. 1761.

- 5° H. H. HUBER. *Purpuras haemorrhagica resulting from sedormid*. *J. A. M. A.*, 19 Août 1939.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
CHAPITRE PREMIER. — <i>Etude pharmacologique de l'allyl-isopropyl-acétyl-carbamide. Effets thérapeutiques</i>	9
CHAPITRE II. — <i>Les perturbations sanguines au cours des divers traitements chimiothérapiques</i>	11
CHAPITRE III. — <i>Observations</i>	19
CHAPITRE IV. — <i>Analyse des Observations</i>	35
CONCLUSIONS	41
BIBLIOGRAPHIE	43

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (AIN)
G. PATISSIER

—
1941

